Aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.
(Direktor: Prof. Dr. Heubner.)

Experimental-Untersuchungen an Kaninchen über die Stoffwechselgenese der Arteriosklerose

und die

diätetische Beeinflussung dieses Prozesses.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität

zu Göttingen

vorgelegt von

Hermann Droop
Assistenzarzt d. Res.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Göttingen.
Druck der Dieterich'schen Univ.-Buchdruckerei (W. Fr. Kaestner).
1915.

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 9. März 1915.

Referent: Prof. Dr. Reichenbach.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Dem Andenken meines verehrten Lehrers

Professor Dr. Oswald Loeb

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548110_0152

Inhaltsübersicht.

A. Einleitung.

B. Abhandlung:

I. Die bisherigen Resultate und der heutige Stand der Arteriosklerosefrage.
  a) Schema der aus der menschlichen Pathologie empirisch aufgebauten Theorien.
  b) Tierexperimente. Arterienveränderung, hervorgerufen durch:
    1) Mechanische Eingriffe
      α) Direkte Insulte
      β) Blutdrucksteigerung.
    2) Nervenläsion.
    3) Mikroorganismen und ihre Toxine.
    4) Chemisch definierte Substanzen.

II. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche.
  a) Versuchsanordnnng und Befund.
    1) Methodik.
    2) Die Objekte der Untersuchung.
    3) Die Versuche selbst.
      α) Einfache Verfütterung von Aldehydbildnern:
        1) Freie Milchsäure, 2) milchsaures Natrium und die Bestimmung der Maximaldosen für Milchsäure und milchsaures Na, 3) Brenztraubensäure, 4) brenztraubensaures Natrium.
      β) Spezielle Ernährungsversuche bei gleichzeitiger Verabreichung von Aldehydbildnern.
        αα) Eiweißreiche Ernährung.

$\alpha\alpha\alpha$) Normales Futter — Hühnereiweiß in großen Dosen unter Verabreichung von
$\alpha\alpha\alpha\alpha$) milchsaurem Natrium,
$\beta\beta\beta\beta$) milchsaurem Ammonium.
$\alpha\alpha\alpha$) Hafer-Kleie-Kost
$\alpha\alpha\alpha\alpha$) milchsaurem Natrium,
$\beta\beta\beta\beta$) freier Milchsäure.
$\beta\beta$) Kohlehydratreiche Ernährung (Rübenfutter)
$\alpha\alpha\alpha$) milchsaurem Natrium,
$\beta\beta\beta$) freier Milchsäure.

C. Zusammenfassung.

Die Frage nach der Ätiologie der Arteriosklerose hat die verschiedensten Theorien gezeitigt, die in neuerer Zeit zu zahlreichen Experimentaluntersuchungen Veranlassung gaben. Die für die Arteriosklerose hauptsächlich in Frage kommenden ätiologisch verwertbaren Noxen seien zunächst in folgendem in einer schematischen Übersicht zusammengestellt. Der Aufzählung der Experimentaluntersuchungen liegt u. a. das Referat von Saltykow[1]) zugrunde, doch sind diesem verschiedene neue Ergebnisse anzureihen.

A. Klinisch-empirisch begründete Theorien.

I. Abnutzungstheorie. Für diese sprechen:

a) Begleitumstände:

1) Alter,

2) Geschlecht,

3) Lokalisation; arteriosklerotische Veränderungen finden sich hauptsächlich

α) an Stellen stärkster mechanischer Inanspruchnahme des Gesamtsystems,

β) als spezifische Funktionssklerosen (z.B. der Herz-, Milz- und Uterusarterien);

b) Noxen:
1) Konstitutionelle Schädigungen:
α) Nephritis,
β) Fettsucht,
γ) Aorteninsuffizienz;
2) Beschäftigungsschädigungen:
α) Körperliche,
αα) Überanstrengungen,
ββ) Temperatureinflüsse;
β) Nervöse.

II. Infektiös-toxische Theorie:
a) Exogene Noxen:
1) Genußmittel (Alkohol, Tabak, Kaffee, Tee),
2) Infektionen,
3) Blei, Quecksilber;
b) Endogene Noxen:
1) Intestinale Autointoxikationen,
2) Stoffwechselstörungen (Gicht, Diabetes, chronische Nephritis und vor allem, allgemein gesagt, gehemmter Abbau von intermediären Stoffwechselprodukten, z. B. Milchsäure).

Ich bin mir wohl bewußt, daß in dieser Zusammenstellung noch manches fehlt, was für die Pathogenese der Arteriosklerose angeschuldigt worden ist, doch würde das vorstehende Schema durch eine Erweiterung an Wert verlieren; gibt es doch, wie bei so vielen Erkrankungen, über deren Ätiologie noch allzudichte Schleier schweben, auch bei der Arteriosklerose wohl kaum eine den heutigen Kulturmenschen treffende Schädigung, die nicht für ihr Zustandekommen verantwortlich gemacht worden wäre. Aber sicher kommt allen höchstens nur ein partielles Interesse zu, denn wenn

überhaupt diesen allgemeinen Schädlichkeiten irgendwelche Bedeutung beigemessen werden kann, so gehören sie wohl nur in die Größenordnung von Begleitfaktoren zweiten oder dritten Ranges. Daß es eine Vielheit von solchen verschieden hoch einzuwertenden Begleitfaktoren gibt, daß in der Tat „eine Summe von Faktoren berücksichtigt werden muß“ (v. Schrötter)[2]) — eine nicht mehr neue Anschauung —, das wird zur Evidenz erwiesen durch:

B. Experimentell-pathologisch begründete Theorien. Diese gründen sich auf Arterienveränderungen, erzeugt durch:

I. Mechanische Eingriffe:

a) Unmittelbare Verletzung der Gefäßwand (D'Anna, Malkoff, Crocq, Boinet, Romary),

b) Blutdruckerhöhung (Thoma durch Aorteninsuffizienz, Jores durch Stenose der Bauchaorta, Israel durch Nierenschädigung, Carrel und Gutrie durch Transplantation einer Arterie in ein venöses Netz mit geringer Kapazität, Klotz durch Lageveränderung des Gesamtorganismus),

c) Kälteeinwirkung:
„Rudnitzki fand schon nach einmaliger Erfrierung der Meerschweinchenpfoten durch Äther Intimawucherung, Mediahypertrophie und Sklerose der Adventitia der Arterien derselben; er hält diesen Prozeß für einen der Arteriosklerose analogen; doch müssen wir darauf hinweisen, daß von regressiven Prozessen nur Vakuolen und hyaline Schollen der Intima erwähnt werden“ (cf. Saltykow).

Es konnte jedoch von keinem der angeführten Autoren

eine Gefäßveränderung erzeugt werden, die mit der menschlichen Atherosklerose identifiziert werden müßte (Saltikow).

II. Nervenläsionen:
Hirsch und Thorspecken[3]) fanden bei einem Tier, dessen Depressoren reseziert waren, unter gleichzeitiger Suprareninverabreichung sehr starke Gefäßveränderungen. Heusner[4]), der die Versuche von Klotz einerseits, von Hirsch und Thorspecken andererseits unter gleichzeitiger Kontrolle mit Suprarenin nachprüfte, gelangte jedoch zu anderen Schlüssen; er meint, weder die Resultate von Hirsch und Thorspecken, noch die von Klotz seien geeignet, die Theorie zu stützen, daß die Erhöhung des Blutdruckes die Medianekrosen hervorrufe oder ihr Auftreten begünstige, vielmehr sei eine chronische Vergiftung notwendig, um Medianekrosen zu erzeugen.

Auch frühere Versuche, durch Nervenläsionen Gefäßveränderungen zu erzielen, verliefen im wesentlichen negativ. Jedenfalls sind sowohl Jores wie Marchand der Meinung, daß die in Rede stehenden Experimente keine Bedeutung für die Lehre von der Arteriosklerose besitzen, und Saltykows Urteil gipfelt in dem Satze: „In der Tat haben wir es hier im besten Falle mit einer einfachen proliferierenden Endarteriitis zu tun.“

III. Arterienveränderungen durch Mikroorganismen und ihre Toxine.

Solche Versuche wurden hauptsächlich an Kaninchen vorgenommen, wobei die verschiedensten Bakterien herangezogen wurden: Paracolibacterium (Gilbert und

Lion), Bacterium coli (Thérèse, Crocq, Boinet und Romary), Typhusbazillen (Crocq, Boinet, Romary, Klotz), Diphtheriebazillen (Thérèse, Crocq, Pernice, Boinet, Romary), Milzbrandbazillen (Pernice, Boinet, Romary), Tetanusbazillen (Boinet und Romary), Tuberkelbazillen (Boinet und Romary), Staphylokokken (Thérèse, Pernice, Boinet, Romary, Sumikawa, Saltykow) und Streptokokken (Thérèse, Crocq, Boinet, Romary, Sumikawa, Klotz). Ferner wurden von Toxinen angewandt: Diphtherie-, Cholera-, Streptokokken-Toxine, Tuberkulin (Boinet und Romary), und filtrierte Staphylokokkenkulturen (Pernice).

Über die Ergebnisse dieser Versuche berichtet Saltykow folgendermaßen: „Gilbert und Lyon scheinen unter 38 Fällen nur 2 positive gesehen zu haben. Thérèse hat unter 20 Versuchen 10 positive verzeichnet. Crocq fand unter 10 Versuchen 7 mal Aortenveränderungen. Pernice sah nur bei einem von 41 Tieren makroskopische Veränderungen, dagegen regelmäßig mikroskopisch sichtbare Prozesse. Boinet und Romary machten 16 Versuche (jedesmal mit einem anderen Material) und erhielten in 15 Fällen entweder bereits makroskopisch oder erst mikroskopisch sichtbare Veränderungen. Klotz scheint auch makroskopische Veränderungen neben regelmäßig vorkommenden mikroskopischen wiederholt gesehen zu haben. Sumikawa sah bei der Anwendung von Streptokokken einmal ein mikroskopisch positives und einmal ein negatives Resultat; von den Staphylokokkenexperimenten wird nur eins, und zwar ein positives beschrieben. Ich (Saltykow) sah bei 10 meiner 12 Tiere makroskopisch erkennbare Veränderungen; nur 2 Kaninchen mit der kürzesten

Behandlungsdauer (2 und 12 Tage) zeigten eine makroskopisch normale Aorta".

Ehe wir zu der wichtigen Gruppe der chemisch besser definierten Stoffe übergehen, sei noch der Versuche von v. Eiselsberg gedacht, der nach Thyreoidektomie bei einem Schafe und einer Ziege eine Aortaveränderung auftreten sah. Bei der Vieldeutigkeit der durch die Schilddrüsenexstirpation gesetzten Schädigungen fällt die Entscheidung schwer, in welche Gruppe diese Arterienveränderungen v. E.'s zu rechnen sind, vermutlich gehören sie mit in den folgenden Abschnitt IV, denn „obgleich v. Eiselsberg die Ähnlichkeit der Veränderung mit Atherom erwähnt und nach der mikroskopischen Untersuchung die Intima als den Sitz der Verkalkung bezeichnet, müssen wir doch auf Grund seiner Beschreibung und seiner Abbildungen annehmen, daß es sich um eine der Suprarenin-Arterionekrose nahestehende Veränderung handelte" (Saltykow).

IV. Arterienveränderungen durch chemisch wohldefinierte Substanzen.

Bei der Unzahl der auf diesem Gebiete angestellten Versuche würde eine ausführliche Aufzählung den Rahmen dieser Arbeit überschreiten; ich möchte daher wieder auf das Referat von Saltykow verweisen und begnüge mich mit einer kurzen Zusammenfassung und der Besprechung der neuesten Untersuchungen, von denen die Cholesterin-Experimente einer eingehenderen Erwähnung bedürfen, um dann auf die Prüfung der aliphatischen Aldehyde und damit auf die Arbeiten Prof. Loebs, denen sich meine Versuche anschließen, überzugehen.

Bei kritischer Durchsicht der Literatur findet man, daß eigentlich neben Suprarenin nur Nikotin mit einiger

Sicherheit Arterienveränderungen auslöst; ebenso Bakterieninfektionen. [Auch anomale Fütterungen können die Veränderungen erzeugen, jedoch sind solche Versuche schon mit negativem Erfolge nachgeprüft worden.] Überhaupt sind die meisten Angaben von den Nachprüfern nicht bestätigt worden. Erwähnen möchte ich hier die Arbeit von Steinbiß[5]), der hauptsächlich Muskel und Leber an Kaninchen verfütterte und Veränderungen erzeugte, die mit den durch Adrenalininjektionen hervorgerufenen identisch sind und für die er das im Übermaß genossene tierische Eiweiß verantwortlich macht. Zu dieser Anschauung stehen die Resultate meiner Untersuchungen in diametralem Gegensatz, wie ich unten ausführen werde. — Was ferner die zahlreichen Stoffe anbelangt, die rein chemisch wirksam sein sollen, so ist zu bedenken, daß die meisten Gifte intravenös injiziert wurden, woraus sicher in sehr vielen Fällen Infektionen resultierten, die dann einen positiven Erfolg vortäuschten. Den Angaben von Prof. Loeb folgend, habe ich daher, um diese Fehlerquelle auszuschließen, das Gift stets per os verabreicht. —

Den größten Raum in der neueren Literatur nimmt wohl das Suprarenin in seiner Eigenschaft ein, Medianekrosen hervorzurufen. Die Erklärungsversuche sehen die Ursache der Veränderungen einerseits in mechanischen, andererseits in toxischen Momenten, ohne daß die Experimente bisher eindeutig ausgefallen sind. Ich kann mich hier auf die Streitfragen nicht näher einlassen, möchte jedoch betonen, daß die angewandten Gifte jedenfalls die schwersten Stoffwechselstörungen erzeugen, worin wohl der Hauptteil ihrer Wirksamkeit zu suchen ist.

Es ist aber neuerdings auch gelungen, einerseits durch Fleischfütterung — siehe oben —, andererseits

durch Staphylokokkeninfektion, Alkoholinjektionen und vor allem durch Cholesterinfütterung Intimaveränderungen beim Kaninchen zu erzeugen, die mit der menschlichen Arteriosklerose fast identisch sind. Diese Veränderungen treten z. T. also auch mit den Giften ein, die auch Mediaveränderungen erzeugen; aber nicht nach wenigen Wochen, sondern erst nach monate- und jahrelanger Zufuhr, in Zeiträumen also, in denen ganz unübersehbare Änderungen eintreten können. Mit Unrecht meint Saltykow, daß auch in seinen Versuchen das Cholesterin die Hauptursache bilde, indem dasselbe durch die Milch zugeführt wurde; gerade er aber hat durch Alkoholinjektionen ohne cholesterinhaltige Nahrung Intimaveränderungen erzeugt.

Die Versuche mit Cholesterin bedürfen speziell einer kritischen Betrachtung. Selbst wenn es gelingt, im Experiment einen Zustand zu erzeugen, der histologisch größte Übereinstimmung mit der menschlichen Arteriosklerose zeigt, können wir gerade in ätiologischer Hinsicht Prozesse vor uns sehen, die gar nichts miteinander zu tun haben. —

Es ist nun die Frage aufzuwerfen: Kommt dem Cholesterin nach den bisherigen experimentellen Ergebnissen an Kaninchen überhaupt eine ätiologische Bedeutung zu? Zunächst ist zu bemerken, daß das Cholesterin nur nach Monaten und Jahren wirksam ist, wobei zahlenmäßige Angaben über den Erfolg fehlen, viele Autoren ganz negative Resultate haben und vor allem, ehe Veränderungen in der Aorta erzeugt werden, die Leber die weitestgehende Cirrhose zeigt, wodurch jedenfalls die schwersten Stoffwechselstörungen ausgelöst werden. Neuerdings macht aber gerade der Mitentdecker der Cholesterinveränderungen, Anitschkow[6]), selbst

geltend, daß es unrichtig wäre, die Entwicklung der Atherosklerose lediglich in Zusammenhang zu bringen mit der Erhöhung des Cholesteringehaltes des Organismus, vor allem, weil man ganz ungeheure, unphysiologische Mengen Cholesterin im Tierexperiment braucht. Er sieht in der Cholesterinämie nur ein Unterstützungsmoment, weil er offenbar die Cholesterinablagerung für eine wesentliche Komponente der Arterienveränderung hält. Auch Aschoff weist die Annahme ausdrücklich zurück, daß die Cholesterinvermehrung die Ursache der arteriosklerotischen Veränderungen sein kann, vor allem schon deshalb, weil die Verfettung der Intima nur eine besondere Form der Erkrankung darstellt und nicht jede sklerotische Veränderung auch atheromatös sein muß. Überhaupt sei es auch fraglich, ob solche Cholesterinspeicherungen beim Menschen vorkommen können. Da ist speziell zu sagen, daß bei einer ganzen Reihe Tierarten, die an und für sich an Arteriosklerose erkranken können, das Cholesterin nicht wirksam ist, weil es überhaupt kaum resorbiert wird. Auch Prüfungen am Menschen sind durchaus widersprechend und an Zahl kaum in Betracht kommend. Jedenfalls hat sich gezeigt, daß sich in einem oder zwei Fällen eine Hypercholesterinämie bei Arteriosklerose gefunden hat; andererseits aber zeigte sich bei starker Arteriosklerose auch normaler Cholesteringehalt, und bei gesunden Arterien abnorm hoher Cholesteringehalt. Wenn man berücksichtigt, wie gering die Zahl der Experimente mit Cholesterin und anderen echte Intimaveränderungen erzeugenden Giften ist, wenn man ferner bedenkt, daß die meisten Versuche mit negativem Erfolge nachgeprüft wurden, die positiven sich über Jahre erstrecken und spontane Veränderungen nicht auszuschließen sind, so

scheint es mir nicht einmal sicher zu sein, ob dem Cholesterin auch nur eine sekundäre Bedeutung zukommt. Dabei ist besonders wichtig, daß zum Begriff der Arteriosklerose zwar unbedingt der Begriff der Degeneration gehört, es aber gleichgültig sein muß, ob die Degeneration eine fettige, hyaline etc. ist.

Ausgehend von der Angabe Kunkels, daß sich bei Arbeitern in Essigsäurefabriken infolge chronischer Aldehydwirkung Intimaveränderungen der Arterien zeigen, prüfte nun Prof. Loeb[7—11]) die Wirkungen der aliphatischen Aldehyde und fand, daß aliphatische Aldehyde sowohl per os, wie subkutan verabreicht, schwere Medianekrosen erzeugen, während zyklische Aldehyde, Ketone und Säuren unwirksam bleiben. (Es sei hier bemerkt, daß Steinbiß in seiner in Virchows Archiv erschienenen Arbeit über experimentelle Atherosklerose die Tatsachen gerade umkehrt, wenn er schreibt: „Loeb hatte schon den interessanten Nachweis erbracht, daß die aromatischen Aldehyde Arterienveränderungen verursachen, während die der aliphatischen Reihe sich als wirkungslos erwiesen.“) — Es handelte sich um einen sinnfälligen Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung: eine bemerkenswerte Wirkung einer ganzen Körperklasse, und zwar kann es sich hier nur um chemische Wirkungen handeln, da mechanische Wirkungen wie Blutdrucksteigerung etc. nicht in Betracht kommen.

Nach unseren heutigen Kenntnissen kommt nun den Aldehyden im Stoffwechsel eine bedeutende Rolle zu — physiologisch und pathologisch. Es war deshalb von besonderem Interesse, die Wirkung von Körpern zu untersuchen, die als Muttersubstanzen von Aldehyden in Betracht kommen. So möchte ich insbesondere daran erinnern, daß wir seit den Untersuchungen von Joh.

Müller am isolierten Säugetierherzen wissen, daß beim Zuckerabbau Milchsäure entsteht; die Milchsäure aber geht nach unseren heutigen Kenntnissen, die wir Neuberg, Embden u. a. verdanken, über Brenztraubensäure in Azetaldehyd über. Auch andere Aldehyde, wie Glyzerinaldehyd und Glykolaldehyd, können beim Zuckerabbau entstehen. Schließlich können auch aus Fettsäuren Aldehyde entstehen, insbesondere auch aus Amidosäuren, z. B. aus Alanin über Brenztraubensäure Azetaldehyd, aus Leuzin durch oxydative Desamidierung und Kohlensäureabspaltung Isovaleraldehyd.

* * *

Auf Grund dieser Erwägungen setzte ich nun die Versuche von Prof. Loeb fort, mich dabei genau an dessen Methodik, die in manchen Punkten wesentlich von der anderer Autoren abweicht, haltend. Vor allem wurden die in ihren Wirkungen zu untersuchenden Substanzen nicht intravenös injiziert — ein von vielen Autoren geübtes Verfahren —, womit eine große Infektionsgefahr verbunden ist, sondern stets per os verabreicht, also dabei auch die ev. Schädlichkeiten der Flüssigkeitszufuhr etc. berücksichtigt. Von besonderer Bedeutung ist ferner, daß wirksame und unwirksame Substanzen stets an Tieren des gleichen Wurfes geprüft wurden, wobei schon im Anfange der Versuche durch Kontrollsektionen festgestellt wurde, daß spontane Veränderungen nicht vorhanden waren. Auf diese Weise hat man eine weitgehende Sicherheit, durch Zufälle nicht getäuscht zu werden.

Nebenbei sei hier bemerkt, daß bei bisher 510 Kontrollsektionen, die Herr Prof. Loeb an gesunden ungebrauchten Kaninchen vorgenommen hat, keine Spon-

tansklerose beobachtet wurde, daß jedoch solche vorkommen kann, ist sichergestellt. Bei öfters im hiesigen Institut zu anderen Versuchszwecken gebrauchten Kaninchen, bei denen zu Stoffwechselstörungen führende Gifte appliziert waren (Kamphen, Kampfer, Suprarenin), zeigten sich bisher in 5 Fällen geringfügige Veränderungen. Steinbiß konnte bei ebenfalls ungefähr 500 Sektionen in 0,4 % der Fälle spontane Veränderungen feststellen. Für die Annahme von Saltykow, daß fast jedes zweite Tier spontane Medianekrose zeige, bestehen demnach keinerlei Anhaltspunkte, es sei denn, daß man mit gebrauchten oder während des Versuchs infizierten Tieren arbeitet. Andererseits gibt es ohne Zweifel refraktäre Tiere sowohl was die Media, als auch was die Intimaveränderungen betrifft. Alte Tiere erkranken leichter als junge, bei denen die Veränderungen nur schwer zu erzielen sind.

Nachdem Prof. Loeb in 10 Versuchen, in denen Milchsäure als Muttersubstanz für Azetaldehyd und Glykolaldehyd in Form des Natriumsalzes verabreicht worden war, in allen Fällen ganz konstante Veränderungen erzielt hatte, ging ich daran, gleichzeitig auch als Kontrolle für später unten zu beschreibende Versuche diese Resultate nachzuprüfen.

* * *

Versuch 1. Kaninchen No. 12, Wurf 45, weibl., erhielt in 30 Tagen 35,2 gr freie Milchsäure in 24 Gaben von je 0,7 g pro kg. Anfangsgewicht 2370, Endgewicht 2150.

Sektionsbefund: 1½ cm bis 2 cm von der Aortenklappe 2 kleine, stecknadelkopfgroße Herde mit zentraler Delle.

Mikroskopisch: Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat ein Herd in der Media dicht unter der Intima, darstellend eine kleinzellig infiltrierte Vorwölbung. Anschließend daran ein dunkelviolett gefärbter homogener Streifen (Kalk). Das gleiche Bild zeigt das van Gieson-Präparat; die Peripherie des Herdes, vor allem auch nach dem Gefäßlumen zu, ist infolge neugebildeten Bindegewebes rot gefärbt. Dieser Herd zeigt bei der Weigertfärbung die Veränderung der elastischen Fasern besonders deutlich. Ein anderer Herd stellt einen mit ungefärbten faserigen Massen angefüllten Hohlraum dar, in dem sich außerdem noch Reste von elastischen Fasern finden. Die Leber enthält in ihrem Interstitium zahlreiche Rundzellen (im Vergleich zur Leber von Kaninchen 70 fällt das dichte Aneinanderliegen der Leberzellbalken und die scharfe Abgrenzung der einzelnen Zellen auf). Niere: Zellen trübe geschwollen, stellenweise — wohl kaum artifizielle — Zertrümmerung des Gewebes.

Versuch 2. Kaninchen No. 15a, Wurf 45, weibl., graubraun, wurde 21 Tage mit freier Milchsäure in steigender Dosis (12 an Zahl) von 1,0 bis 2,6 g pro kg behandelt; in Summa wurden 40,9 g verabfolgt. Anfangsgewicht 2280 gr, Endgewicht 1720 gr.

Sektionsbefund: Leber stark mit Echinokokkenblasen durchsetzt, beide Nieren in ihrer Zeichnung sehr verändert. Mark wie Rinde glasig gequollen. Am Arcus aortae mehrere kleine, deutliche Herde.

Mikroskopisch: Kleiner, typischer Mediaherd im H.-E.- und Sudanpräparat. Letzteres zeigt wie in allen anderen Fällen nirgends Verfettung. Im Elasticapräparat dicht unter der Intima ein kleiner Herd, ähnlich dem bei Kaninchen 12 (Versuch 1) beschriebenen, in Form einer „leeren“ Stelle, mit Schwund der elasti-

schen Fasern. Außerdem finden sich noch typische Herde. In der Milz sehr viel Pigment. In der Leber außer Echinokokkenblasen zahlreiche kleinzellig infiltrierte Herde.

Versuch 3. Kaninchen No. 89a, Wurf 30, weibl., grauschwarz, wurde 5 Tage mit je 1 g pro kg freier Milchsäure in 5 %iger Lösung behandelt, in Summa wurden 15,4 g verabreicht. Anfangsgewicht 3850 g, Endgewicht 3550 g. Exitus erfolgte spontan.

Sektionsbefund: Knötchenpleuritis und Pericarditis, Infiltration der r. Lunge. Aorta o. B.

Versuch 4. Kaninchen No. 9. Wurf 25, männl., graubraun, in 24 Tagen behandelt mit 22,6 g freier Milchsäure in 18 Gaben per os zu je 0,5 g pro kg. Anfangsgewicht 2250 g, Endgewicht 2200.

Sektionsbefund: In der Bauchhöhle mehrere Sporospermien. Unmittelbar über der Abgangsstelle der A. coronaria sinistra eine stecknadelkopfgroße, weißliche Stelle auslaufend nach oben in kleinere punktförmige Trübungen.

Mikroskopisch: Deutliche, typische Veränderungen.

Versuch 5. Kaninchen No. 2, Wurf 40, weibl. Erhielt bei einer Versuchsdauer von 33 Tagen 65,6 gr freie Milchsäure in 27 Einzeldosen à 1 g pro kg. Anfangsgewicht 2490, Endgewicht 2470.

Es wurden keinerlei Arterienveränderungen erzeugt. (Zur Erläuterung des negativen Befundes s. nächsten Versuch.)

Versuch 6. Kaninchen No. 3, Wurf 40, weibl., braun, erhielt bei einer Versuchsdauer von 33 Tagen 24,3 g Brenztraubensäure. Die ersten 4 Dosen zu 1 g pro kg in 5 %iger Lösung, die letzten 23 Dosen wegen

starker Gewichtsabnahme zu je 0,4 g pro kg in 1 %iger Lösung. Anfangsgewicht 2520, Endgewicht 1800 g.

Sektionsbefund: Sekundäre Peritonitis infolge parasitärer Infektion von der Leber aus; emphysematöse Lunge. Aorta zeigt makroskopisch keine nennenswerten Veränderungen.

Zu beachten ist, daß sich das Milchsäure-Kontrolltier No. 2 vom gleichen Wurfe ebenfalls refraktär verhielt. Dieser negative Befund kann zudem um so weniger verwertet werden, als Tiere anderer Würfe in späteren Versuchen mit Brenztraubensäure und brenztraubensaurem Natrium ganz besonders stark positive Resultate ergaben, und wir wissen, daß sich ganze Würfe refraktär verhalten können.

Versuch 7. Kaninchen No. 13, Wurf 45, weibl.; erhielt in 24 Dosen zu je 0,4 g pro kg 21,1 g Brenztraubensäure. Getötet am 30. Versuchstage. Anfangsgewicht 2320 g, Endgewicht 2070 g. Urin alkalisch Z.—, E.—.

Sektionsbefund: ca. 5 cm von der Aortaklappe ein länglicher Herd mit 3 zentralen Dellen.

Mikroskopisch: H. E.-Präparat: Typischer Herd wie in 89 b mit viel Kernen in der Peripherie. Intimawucherung. van Gieson ergibt in der nächsten Umgebung Bindegewebsneubildung.

Versuch 8. Kaninchen No. 6, Wurf 35, männl., weiß, 5 Tage mit in Summa 6,2 g Brenztraubensäure in etwa 5 %iger Lösung — 4 Einzeldosen zu 0,5 g pro kg — behandelt. Anfangsgewicht 3130, Endgewicht 2990. Exitus erfolgte ½ Stunde nach der letzten Gabe.

Sektionsbefund: Colon stark gebläht, Dünndarm sehr anämisch, Lungen, Herz und Arterien o. B.

Versuch 9. Kaninchen No. 5, Wurf 35, männl., weißbraun, erhielt in 5 Tagen 4 Gaben von je 1 g pro kg brenztraubensaurem Natrium, in Summa 13,0 g. Anfangsgewicht 2570 g, Endgewicht 2530 g. Starb offenbar an den Folgen des Giftes unter starker Diarrhö.

Sektionsbefund: Magenschleimhaut sehr entzündet; Colon gebläht, Leber besonders in den Randpartien anämisch. Arterien o. B.

Versuch 10. Kaninchen No. 14, Wurf 45, weibl., braun, erhielt in 29 Tagen 25,8 g brenztraubensaures Natrium in 25 Dosen von je 0,5—0,6 g einer etwa 1 %igen Lösung. Gegen Ende des Versuches machte sich ein Abszeß in der Unterkieferregion bemerkbar. Anfangsgewicht 2100, Endgewicht 2000.

Sektionsbefund: Submandibularabszeß, Schorf an der Brust bis auf den Pectoralis reichend. In der Aorta thoracica und abdominalis je ein etwa 1 cm langes, 3 mm breites, 2 mm tiefes Aneurysma, außerdem zerstreute, erhabene Herde. Mikroskopisch: Bemerkenswert ist das Elasticapräparat. Dies zeigt einen kraterförmigen Herd, dessen Rand bei dieser Färbung keine erhebliche Strukturveränderung, wohl aber eine wesentliche Verstärkung der Wand — etwa auf das Doppelte der Norm — zeigt, während der Boden des Kraters nur etwa $^2/_3$ der normalen Wandstärke und dabei die typische Veränderung — Streckung der elastischen Lamellen mit Neigung des Gewebes zur Homogenisierung — aufweist. Der Krater selbst ist angefüllt mit schwach gefärbten, zerfetzten, faserigen Massen. Auffallend ist auch die Einziehung des Kraterbodens nach dem Gefäßlumen zu. In noch ausgeprägterem Maße finden sich diese Veränderungen im Sudanpräparat. Das Sudanpräparat zeigt eigenartige, strangförmige Veränderung in der Mitte der

Media; ähnlich die van Gieson-, Elastica- und H.-E.-Präparate, bei denen die Faltung der Wand besonders stark hervortritt. Daß der Wurf gesund war und dies somit keine Zufallsbefunde sind, geht aus einem mit Salzsäure behandelten Tiere des gleichen Wurfes hervor (Tier 51, Wurf 45; demnächst zu veröffentlichende Versuche von H. Hardt), das an seiner Aorta nicht die mindeste Veränderung zeigt. Brenztraubensäure wie brenztraubensaures Natrium rufen also typische arteriosklerotische Veränderungen hervor.

* * *

Versuch 11. Kaninchen No. 16, Wurf 45, männl., erhielt zur Ermittelung der Maximaldosis in 29 Tagen 136,8 g milchsaures Natrium in 19 Einzelgaben, anfangend mit 1,1 g pro kg bis zu 4,8 g pro kg. Versehentlich wurden in der Mitte des Versuches einmalig 15 gr in 7,5 %iger Verdünnung verabreicht. Nach mäßigem Gewichtssturz von 2250 gr auf 2190 g erholte sich das Tier bereits in 2—3 Tagen wieder. Bei Gaben von 10 g, die in 5 Tagen 3 mal verabreicht wurden, fand regelmäßig Gewichtsabfall statt. Anfangsgewicht 2450, Endgewicht 2100. Getötet am 19. Versuchstage.

Sektionsbefund: ca. 7 cm von der Aortenklappe ein etwa 4 cm langes, 2—3 mm breites Aneurysma.

Mikroskopischer Befund: Ein H.-E.-Präparat zeigt die typische — oben bereits ausgeführte — Veränderung der Media in sehr ausgeprägter Weise. Im van Gieson-Präparat findet man in einer Gefäßwandausbuchtung die helle Intima gewuchert; es folgt dann in der Media ein Streifen roten Bindegewebes, durchsetzt mit schwarzen, verkalkten Massen, die streifenförmig angeordnet sind und offenbar im wesentlichen den elastischen Fasern

angehören. Im übrigen erscheint das Gewebe, in dem sich zahlreiche Kerne befinden, aufgehellt. Die Mitte der Media durchzieht ein Streifen — ähnlich wie bei Kaninchen 14 (Versuch 10) —, der Übergang zur Homogenisierung zeigt. Anschließend daran sieht man einen schwarzen, nach der Peripherie zu konkaven, halbkreisförmigen Bogen, der den erwähnten homogenen Streifen als Tangente und die Adventitia als Durchmesser hat. Auch hier beruht die Schwarzfärbung offenbar auf einer Veränderung der elastischen Lamellen, verstärkt wohl durch die infolge von Niveauunterschieden (der Bogen stellt den Rand eines Aneurysmas dar), hervorgerufenen, verschiedenen Lichtbrechungsverhältnisse; jedoch sind die elastischen Fasern innerhalb des Bogens in dem aufgehellten, kernreichen Gewebe noch gut erkennbar, erscheinen in der Färbung nicht wesentlich vom Normalen abweichend, leicht gequollen und nehmen einen etwas gestreckteren Verlauf. Im Sudanpräparat mehrere kleine, typische Stellen; in der Milz viel scholliges Pigment. Leber: Bindegewebe kleinzellig infiltriert; außerdem intraacinöse Bindegewebsentwicklung.

Versuch 12. Kaninchen No. 4, Wurf 35, weibl., erhielt in steigender Dosis von 0,9 bis 3,8 pro kg in 35 Tagen — 28 Dosen — 113,2 g freier Milchsäure bei normaler Ernährung. Urin alkalisch. E —, Z—. Anfangsgewicht 2880, Endgewicht 2570. Aorta frei von Veränderungen. Der Exitus erfolgte im Anschluß von Verabreichung von 10 g freier Milchsäure.

Nach beiden Versuchen kann man sagen: milchsaures Natrium kann bei ständiger Verabreichung in Dosen bis zu je 10 g, bei einmaliger Verabreichung bis zu 15 g gegeben werden. Für freie Milchsäure scheint

die Toleranzgrenze bei einer 5 %igen Lösung um 5,5 bis 6,0 g herum zu liegen.

* * *

Es folgen nun die Versuche, die darauf ausgehen zu prüfen, ob es gelingt, durch geeignete eiweißreiche Ernährung trotz gleichzeitiger Verabreichung von Aldehydbildnern Gefäßschädigung zu verhindern. Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

I. Eiweißreiche Ernährung:
   a) normales Futter + Hühnereiweiß in großen Dosen +
      1) milchsaurem Natrium, 2) milchsaurem Ammonium.
   b) Hafer-Kleie-Kost +
      1) milchsaurem Natrium, 2) freier Milchsäure.

II. Kohlehydratreiche Ernährung (Rübenfutter) +
   a) milchsaurem Natrium, b) freier Milchsäure.

Versuch 13. Kaninchen No. 77, Wurf 15, männl., erhielt während einer Versuchszeit von 38 Tagen 116 g milchsaures Natrium in 28 Dosen zu je 1,5 g pro kg per os. 1—2 Std. nach jeder Injektion außerdem 25 g Hühnereiweiß. Anfangsgewicht 2270, Endgewicht 2220 g.

Sektionsbefund: Pneumonie und Emphysem. Aorta frei von Veränderungen.

Zu diesem Tiere waren 2 Kontrolltiere vom gleichen Wurf im Versuch:

Versuch 14. Kaninchen No. 100, Wurf 15, schwarz, weibl., mit einem Anfangsgewicht von 2220 g, erhielt bei einer Versuchsdauer von 30 Tagen 96,0 g milchsaures Natrium in 5 %iger Lösung in 24 Dosen per os. Ver-

schiedentlich wurde mäßige Diarrhö beobachtet. Endgewicht 2450 g.

Sektionsbefund: An der Abgangsstelle der A. coeliaca verdächtige Stelle.

Mikroskopisch: An 2 Stellen Intimadefekte und Mediaveränderung.

Versuch 15. Kaninchen 70, Wurf 15, braun, weibl., erhielt bei einem Anfangsgewicht von 3170 g in 38 Tagen 116 gr milchsaures Natrium und zwar in 28 Dosen zu je 1,5 g pro kg in etwa 5%iger Lösung per os. 18 Tage nach der letzten Gabe wurde das Tier getötet. Endgewicht 2670 g. Am Arcus aortae multiple kleine Herde.

Mikroskopischer Befund: H.E.-Präparat: An einer Stelle zeigt die Innenwand des Gefäßes starke Faltung auf Grund einer Veränderung der innersten Muscularisschichten. Hier fallen helle, glasige Streifen auf, in denen die gut tingierten, meist schmalen Kerne einander parallel und senkrecht zum Lumen stehen. Die kleinwelligen Züge, die besonders am Übergange vom Gesunden zum Kranken stark ausgeprägt sind, zeigen eine Umwandlung in breitere homogene, violett gefärbte, parallele Stränge, die in ihrem Verlauf mehrfach Unterbrechungen aufweisen. Zwischen diesen und vor allem an der Grenze zum intakten Gewebe finden sich zahlreiche, dichtgedrängte Zellen mit deutlich gefärbtem, meist spindeligen Kern. Die Intima ist teils nicht mehr vorhanden, teils zerrissen, teils reaktiv gewuchert. Wie auch an anderen Herden beobachtet werden konnte, scheint in der veränderten Zone eine Volumvermehrung Platz zu greifen, sei es durch Quellung, sei es durch Zellvermehrung, ersichtlich daraus, daß das erkrankte

Gewebe sich in scharfem Bogen über das noch intakte hinüberlegt. Auch die Faltung der Gesamtpartie, wie vor allem die zu Beginn häufige Verdickung der Arterienwand — letzteres stellt ein nicht seltenes Vorkommnis dar und steht somit in einem gewissen Gegensatz zu den meisten von Erb beschriebenen Fällen — ist wohl in diesem Sinne zu verwerten. Ein anderer Herd zeigt im H.-E.-Präparat starke Wellung der Intima, darunter fleckweise Aufhellung des Gewebes mit Strukturverlust. Die Elasticafärbung zeigt das entsprechende Bild mit teilweise zerrissenen oder ganz zugrunde gegangenen elastischen Fasern. Im van Gieson-Präparat findet sich eine nicht unwesentliche Bindegewebsvermehrung, und besser als am H.-E.-Präparat ist das Verhalten der Intima zu erkennen, die nicht erheblich verändert von den Seiten her noch den Herd überzieht, im Zentrum jedoch vollkommen zerstört ist. Fett ist im Sudanpräparat nicht nachzuweisen. Die Leber zeigt auffallendes Maschenwerk mit Vakuolen zwischen den Leberzellbalken, stellenweise vollgepfropft mit roten Blutkörperchen. Die Venae centrales sind weit; in der Nähe des Lumens wie auch im Verlauf der übrigen Blut- und Lymphgefäße finden sich oft erheblich viele Rundzellen. Vor allem sind in den Capillaren eosinophile Zellen stark vertreten. Die Leberzellen selbst sind trübe, mit großem, schwach gefärbtem, blasigem, runden Kern, der ein deutliches Kernkörperchen enthält. Die Niere ist blutreich, die Zellen, besonders die der Rindenzone, sind trübe und gequollen. —

Das eiweißreich ernährte Tier blieb also gesund, während die beiden Kontrolltiere erkrankten.

Zu demselben Resultat führten die Versuche mit milchsaurem Ammonium; es wurde auch hier Hühner-

eiweiß verabreicht, aber entsprechend weniger, da durch das Ammonium die Entgiftung bereits angebahnt war.

Versuch 16. Kaninchen No. 86 vom Wurf der 3 oben angeführten Tiere (15) erhielt in 13 Dosen während 22tägiger Behandlung milchsaures Ammonium, und zwar je 0,1 g pro kg unter gleichzeitiger Gabe von Hühnereiweiß. Ebenso wurde Kaninchen No. 15, Wurf 25, behandelt:

Versuch 17. Kaninchen No. 15 b, Wurf 25, männl., graubraun, erhielt in 17 Dosen von je 0,5 g pro kg — vom 16. Versuchstage ab 0,8 pro kg — in 23 Tagen 23,6 g milchsaures Ammonium; 1—2 Std. nach jeder Gabe 15 g Hühnereiweiß. Anfangsgewicht 2550; Endgewicht 1970.

Sektionsbefund: linksseitige, sehr stark eitrige Pleuritis; ferner ebenfalls starke Pneumonie, vom Lungengewebe links nichts mehr funktionsfähig, auch rechts starke Hepatisation. Aorta frei von Veränderungen. —

Die Aorten beider mit milchsaurem Ammonium + Eiweiß gefütterten Tiere blieben intakt!

Wurde das normale Futter in ein eiweißreiches abgeändert, fand ebenfalls ohne besondere Zuführung von Hühnereiweiß eine Entgiftung des milchsauren Natriums statt.

Versuch 18. Kaninchen No. 92, Wurf 30, graubraun, weibl., wurde während des Versuches — 21 Tage — mit Hafer und Kleie ernährt; es erhielt in dieser Zeit in 17 Dosen 40,1 g milchsaures Natrium. Anfangsgewicht 2620; Endgewicht 2150. Am 15. Versuchstage machte sich eine Pneumonie bemerkbar, die nach weiteren 6 Tagen den Exitus zur Folge hatte.

Sektionsbefund: Rechts starke Pleuritis + Pneumonie, Mittel- und Unterlappen luftleer. Fibrinös-eitrige Pericarditis. Aorta frei von Veränderungen.

3 Kontrolltiere erkrankten; darunter 1 — Versuch Hardt (normal ernährt unter Verabfolgung von isobuttersaurem Natrium, No. 31) — mit starker Aneurysmenbildung. Ebenso wiesen die unten zu behandelnden Kaninchen No. 10 und 89 b positiven Befund auf.

Versuch 19. Kaninchen No. 89 b, Wurf 30, grauschwarz, männl., wurde während der Versuchszeit (50 Tage) mit Hafer und Kleie gefüttert und erhielt in 41 Dosen von je 1,0 g pro kg 75,3 g freie Milchsäure. Anfangsgewicht 2750, Endgewicht ebenfalls 2750. Urin neutral. E.—, Z.—.

Die freie Säure zeigt in ihrem Verhalten, wie aus der ganzen Versuchsreihe hervorgeht, von dem ihres Natriumsalzes mannigfache Abweichungen, die zunächst noch nicht näher begründet werden können. Der Befund entsprach auch hier nicht den ursprünglichen Erwartungen: Es fand keine Entgiftung statt, vielmehr zeigte die Aorta eine deutliche arteriosklerotische Stelle $1^1/_2$ cm über der Aortenklappe.

Mikroskopisch: Typischer Herd mit vielen Kernen in Gestalt eines in der Mitte der Media gelegenen homogenen Bandes, das offenbar durch Volumvermehrung — cf. das bei Kaninchen No. 70 ausgeführte — und daraus resultierender Schlängelung zur Zerreißung des umliegenden Gewebes geführt hat. Im v. Gieson-Präparat findet sich in diesem Herd sehr viel neugebildetes Bindegewebe. Elasticapräparat: Die elastischen Fasern sind gestreckt, liegen weit auseinander — Gegensatz zu Erbs Beobachtungen —, zwischen ihnen feinfaserige, ungefärbte Massen, die keine Gewebsstruktur mehr er-

kennen lassen. Leber: Kapillaren weit, darin zahlreiche rote, vor allem aber auch auffallend viele weiße Blutkörperchen und unter diesen wieder sehr viele eosinophile.

Während das eiweißreich (Hafer, Kleie) ernährte, oben erwähnte Tier No. 92 gesund blieb, erkrankte das zum selben Wurf (30) gehörende Tier No. 10, das mit kohlehydratreicher Nahrung gefüttert wurde — vorwiegend Rüben — an typischer Arteriosklerose:

Versuch 20. Kaninchen No. 10, Wurf 30, grau, männl., wurde 32 Tage mit Rüben und Kleie gefüttert, wobei aus äußeren Gründen mit Rüben zeitweilig ausgesetzt werden mußte. Anfangsgewicht 2270, Endgewicht 1720 g. Es erhielt in 27 Dosen 57,9 g milchsaures Natrium, und zwar je 1 g pro kg. Am 25. Tage trat eine Eiterung in der Submentalgegend auf. Exitus am 32. Tage.

Sektionsbefund: Submandibularabsceß, rechtsseitige Pleuritis. In der Aorta von der Klappe bis zum Abgang der großen Gefäße auffallend starke Zeichnung mit Niveauunterschieden. An der Aortennarbe und an der Abgangsstelle der Coeliaca verdächtige Stellen, die sich mikroskopisch als arteriosklerotisch erwiesen,

Auch hier zeigte sich bei dem entsprechend kohlehydratreich ernährten, aber mit freier Milchsäure behandelten Tier die Abweichung im Verhalten der freien Säure zu ihrem Natriumsalz:

Versuch 21. Kaninchen No. 1, Wurf 30, grauschwarz, weiblich, erhielt in 46 Dosen zu je 1 g pro kg 112,5 g freie Milchsäure und wurde während der Versuchsdauer (55 Tage) vorwiegend mit Rüben und Kleie ernährt. Anfangsgewicht: 2350 g, Endgewicht 2650 g.

Sektionsbefund: Aorta frei von Veränderung.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Milchsaures Natrium ruft bei normaler Ernährung konstant Arterienveränderungen hervor. (Versuch 11, 14, 15, 20.)

Freie Milchsäure ist ebenfalls geeignet, Arterienveränderungen zu erzeugen, jedoch nicht in dem Maße wie das Natriumsalz; von 5 Versuchstieren waren nur 3 positiv; ein sechstes wurde nur 5 Tage behandelt, wegen der Kürze der Zeit erklärlicherweise mit negativem Erfolge. (Versuch 1, 2, 4, 5, 12; 3.)

Auch brenztraubensaures Natrium erfüllte die Erwartungen. Zwar war nur ein Tier im Versuch — ein zweites wurde nur 6 Tage mit negativem Erfolge behandelt —, doch zeigte dieses in besonderem Maße Gefäßschädigungen. (Versuch 9, 10.)

Das gleiche gilt von der Brenztraubensäure selbst: von den 3 Versuchstieren war eins 5 Tage in Behandlung. Dieses wie das zweite, das zu dem refraktären Wurfe 40 (cf. Kaninchen No. 2, behandelt mit Milchsäure) gehörte, zeigte keine Veränderung, während das dritte ganz außerordentlich stark reagiert hatte. (Versuch 6, 7, 8.)

Von den speziellen Ernährungsversuchen kann gesagt werden, daß die Erfolge den Erwartungen im allgemeinen recht gaben: weder das mit normalem Futter plus Hühnereiweiß, noch das mit vorwiegender Haferkost ohne besondere Verabreichung von Eiweiß genährte Tier, denen beiden gleichzeitig milchsaures Natrium zugeführt wurde, erkrankten; im Gegensatz zu allen anderen Versuchstieren — insgesamt (Prof. Loeb, Hardt) 15 — die mit milchsaurem Natrium behandelt wurden. (Versuch 13, 18,)

Auch die mit milchsaurem Ammonium plus Eiweiß behandelten Tiere blieben gesund, 3 Kontrolltiere erkrankten. (Versuch 16, 17.)

Während sich bei kohlehydratreicher Ernährung unter gleichzeitiger Verabreichung von milchsaurem Natrium ein Sklerosierungsprozeß einstellte (Versuch 20), zeigte auch hier wie bei der eiweißreichen Ernährung die freie Milchsäure ein abweichendes Verhalten. Im ersten Fall — Kohlehydratkost + Milchsäure — war der Erfolg ein negativer, im zweiten Fall — Haferkost — ein positiver. (Versuch 19, 21.)

Obwohl sich für diesen auffallenden Unterschied im Verhalten der freien Säure und ihres Natriumsalzes manche Erklärungsmöglichkeiten heranziehen lassen, so wird es doch erst weiteren Untersuchungen, die bereits angebahnt sind, vorbehalten bleiben, eine wirkliche Begründung für diese interessante Tatsache zu ermitteln.

Bei aller Vorsicht läßt sich jedoch wohl sagen, daß die Ernährung bei der Pathogenese der Arteriosklerose eine augenscheinliche Rolle spielt, und daß eine eiweißreiche Nahrung die Entstehung von atherosklerotischen Prozessen im Arteriensystem der Kaninchen hintanzuhalten imstande ist.

Gift [Ernährung]	R.	g p. kg	Sa.	Dosen	Tage	Gewichte Anfang	Gewichte Ende	No.	Geschlecht	Wurf	Bemerkungen
Milchsaures Natrium	+	1,5	116,0	28	57 (38)	3170	2670	70	♀	XV	Die letzten 18 Tage keine Injektion.
Milchsaures Natrium + Hafer	+	1,5	96,0	24	30	2920	2450	100	♀	XV	Diarrhö.
Milchsaures Natrium + Rüben	—	1,0	40,1	17	21	2620	1650	92	♀	XXX	Eitrige Pleuritis u. Pericarditis.
Milchsaures Natrium + Rüben	+	1,0	57,9	27	32	2270	1720	10	♂	XXX	Submandibular-Abszeß.
Milchsaures Natrium + Eiweiß	+ + +	1,1—4,8	136,8	19	29	2450	2100	16	♂	XXXXV	
Milchsaures Natrium + Eiweiß	—	1,5	116	28	38	3270	2220	77	♂	XV	Pneumonie mit Randemphysen.
Milchsaures Ammonium + Eiweiß	—	1,0		13	22			86		XV	Pleuritis und Pneumonie.
Milchsaures Ammonium + Eiweiß	—	0,5	23,6	17	23	2550	1970	15	♂	XXV	
Freie Milchsäure	—	1,0	15,5	4	5	3850	3550	89a	♀	XXX	Pleuritis und Pneumonie. Mikroskopisch: Veränderung bis in etwa $^2/_5$ der Wandtiefe reichend
Freie Milchsäure + Hafer	+	0,5	22,7	18	24	2550	2200	9	♂	XXV	
Freie Milchsäure + Rüben	+	1,0	75,3	41	50	2750	2750	89b	♂	XXX	Urin: neutral; E—; Z—.
Freie Milchsäure + Rüben	—	1,0	112,5	46	55	2350	2650	1	♀	XXX	
Freie Milchsäure	—	0,9↑	113,2	28	35	2880	2570	4	♀	XXXV	Steigende Dosis von 0,9 bis 3,8 gr pro kg. Urin: alkalisch; E—; Z—.
Freie Milchsäure	—	1,0	65,6	27	33	2490	2470	2	♀	XXXX	
Freie Milchsäure	+	0,7	35,2	24	30	2370	2150	12	♀	XXXXV	
Freie Milchsäure	+	1,0—2,04	40,9	12	21	2280	1720	15a	♀	XXXXV	Die letzten 5 Tage keine Injektion.
Brenztraubensaures Natrium	—	1,0	13,0	5	6	2570	2550	5	♂	XXXV	Starke Entzündung der Magenschleimhaut.
Brenztraubensaures Natrium	+ + +	0,5—0,6	25,8	23	29	2100	2000	14	♀	XXXXV	Submandibular-Abszeß.
Brenztraubensäure	—	0,5	6,21	4	5	3130	2990	6	♂	XXXV	Starke Blähung des Colons.
Brenztraubensäure	—	0,4	24,3	27	33	2520	1800	3	♀	XXXX	Milchsäure-Kontrolltier No. 2, Wurf XXXX gleichfalls negativ. [Die ersten 4 Dosen zu 1 gr pro kg.]
Brenztraubensäure	++	0,4	21,1	24	30	2320	2070	13	♀	XXXXV	Urin: alkalisch; Z—; E—.

Wurf	Nummer	Geschlecht	Gift (+ Ernährung)	g pro Kilo	Dosenzahl	Tage	Summe der Giftdosen	Anfangsgewicht	Endgewicht	Arterienbefund	Bemerkungen
XV	70	♀	Michsaures Natrium	1,5	28	57 [38]	116,0 g	3170	2670	+	Auf dem Rücken zahlreiche Schorfe. Die letzten 18 Tage keine Injektion.
	100	♀	Milchsaures Natrium	1,5	24	30	96,0 g	2920	2450	+	Mikrosk.: An 2 Stellen Intima defekt + Mediaveränderung. Art. nicht sicher. Diarrhoe.
	77	♂	Milchsaures Natrium + Eiweiß	1,5 — — 8,60	20	38	116 g — — 725 g	3270	2220	—	Pneumonie mit Randemphysem.
	86		Milchsaures Ammonium + Eiweiß	1,0	13	22				—	
XXV	9	♂	Freie Milchsäure	0,5	18	24	22,7	2550	2200	+	Mikrosk.: Veränderung bis in etwa $^2/_5$ der Wandtiefe reichend.
	15	♂	Milchsaures Ammonium + Eiweiß	0,5 — — — 6,1	17	23	23,6 — — 255,0	2550	1970	—	Pleuritis + Pneumonie.
XXX	89a	♀	Freie Milchsäure	1,0	4	5	15,5	3850	3550	—	Pleuritis ? Pneumonie.
	89b	♂	Freie Michsäure + Hafer-Kleie	1,0	41	50	75,3	2750	2750	+	Urin: neutral; E—; Z—.
	1	♀	Freie Milchsäure + Rüben — Kleie	1,0	46	55	112,5	2350	2650	—	
	92	♀	Milchsaures Natrium + Hafer-Kleie	1,0	17	21	40,1	2620	1650	—	Eitrige Pleuritis und Pericarditis.
	10	♂	Milchsaures Natrium + Rüben-Kleie	1,0	27	32	57,9	2270	1720	+	Submandibular-Abszeß.

Wurf	Nummer	Geschlecht	Gift (+ Ernährung)	g pro Kilo	Dosenzahl	Tage	Summe der Giftdosen	Anfangsgewicht	Endgewicht	Arterienbefund	Bemerkungen
XXXV	4	♀	Freie Milchsäure	0,9 — 3,8	28	35	113,2	2880	2570	—	Urin: alkalisch; E—; Z—.
	5	♂	Brenztraubensaures Natrium	1,0	5	6	13,0	2570	2550	—	Starke Entzündung der Magenschleimhaut.
	6	♂	Brenztraubensäure	0,5	4	5	6,2	3130	2990	—	Starke Blähung des Colons, Anämie des Dünndarms.
XXXX	2	♀	Freie Milchsäure	1,0	27	33	65,6	2490	2470	—	Die ersten 4 Dosen zu 1 g pro Kilo. Wegen starken Gewichtsverlustes dann nur 0,4 g pro Kilo. Peritonitis.
	3	♀	Brenztraubensäure	0,4	27	33	24,3	2520	1800	—	
XXXXV	12	♀	Freie Milchsäure	0,7	24	30	35,2	2370	2150	+	
	13	♀	Brenztraubensäure	0,4	24	30	21,1	2320	2070	+ +	Urin: alkalisch; Z—; E—.
	14	♀	Brenztraubensaures Natrium	0,5—0,6	23	29	25,7	2100	2000	+ + +	Submandibular-Abszeß.
	15a	♀	Freie Milchsäure	1,0—2,64	12	21	40,9	2280	1720	+	Die letzten 5 Tage keine Injektion.
	16	♂	Milchsaures Natrium	1,1—4,8	19	29	136,8	2450	2100	+ + +	In der Mitte der Behandlung eine einmalige Verabreichung von 15 g milchsaurem Natrium.

Literatur.

1) Saltykow, Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zu Atherosklerose und verwandten Krankheiten des Menschen. (Zentralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. XIX, No. 8, S. 322—353; No. 9, S. 369—398. 1908.)

2) v. Schrötter, Arteriosklerose. (Deutsche Klinik, Bd. IV, 2, S. 23—40.)

3) Hirsch-Thorspeken, Experimentaluntersuchungen zur Lehre von der Arteriosklerose. (Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 107, S. 411—422, 1912.)

4) Heusner, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre der Medianekrosen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Nervi depressores auf sie. (Beitr. zur path. Anat. und z. allg. Path., Bd. 58, S. 88—129, 1914.)

5) Steinbiß, Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. (Virchows Archiv, Bd. 212, H. 1/2, S. 152—187, 1913.)

6) Anitschkow, Über die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. (Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathologie. Bd. 59, S. 306—348, 1914.)

7) O. Loeb, Verh. d. Marb. Naturf. Ges. 1907: Über experimentelle Arterienveränderungen bei Kaninchen durch aliphatische Aldehyde.

8) O. Loeb, Vortrag, gehalten in dem Berliner Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde, Juli 1914.

9) O. Loeb, Über experimentelle Arterienveränderungen beim Kaninchen durch aliphatische Aldehyde. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69, S. 114—127, 1912.)

10) O. Loeb, Über experimentelle Arterienveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung der Milchsäure auf Grund eigener Versuche. (Deutsche mediz. Wochenschrift, Jahrg. 39, No. 38, S. 1819—1822, 1913.)
11) Hirsch-Loeb, Zur Pathogenese und Physik der Arteriosklerose. (Deutsche mediz. Wochenschrift, Jahrg. 39, No. 38, S. 1817—1819, 1913).
12) O. Loeb, Über Aortenveränderungen bei Kaninchen nach subkutaner Jodkaliverabreichung. (Archiv für exper. Path. und Pharm., Bd. 56, 1907.)
13) Heubner, Experimentelle Arteriosklerose. (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, I., S. 273—297, 1908.)
14) Erb, Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen. (Archiv für exper. Path. u. Pharm., Bd. 3, S. 175—212, 1905.)
15) Saltikow, Experimentelle Atherosklerose. (Beiträge z. path. Anat. u. zur allg. Path. Bd. 57, S. 415—473, 1914.)
16) Fahr, Beiträge zur experimentellen Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Nebennierenveränderungen und Atherosklerose. (Verhandlungen d. dtsch. path. Ges. 16, S. 234—249, 1912.)
17) Leersum, Alimentäre Blutdruckerhöhung. (Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie, Bd. 11, S. 408—425, 1912.)
18) Saltikow, Zur Kenntnis der alimentären Krankheiten der Versuchstiere. (Virchows Archiv, Bd. 213, S. 8—55, 1913.)
19) Wacker u. Hueck, Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. (Münchner med. Wochenschrift, 60. Jahrg., No. 38, Sept. 1913, S. 2097—2099.)

Lebenslauf.

Verfasser vorliegender Arbeit ist als Sohn des Fabrikbesitzers Carl Droop am 29. Oktober 1890 in Hannover geboren, erhielt daselbst am Lyceum I seine Schulbildung und widmete sich nach bestandener Reifeprüfung dem Studium der Medizin, dem er an den Universitäten Kiel, Berlin, München und Göttingen oblag. Im Juli 1911 bestand er in Göttingen die ärztliche Vorprüfung und im August 1914 an der gleichen Universität das medizinische Staatsexamen.

Seiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe genügte er im Sommer 1912 und trat dann bei der Mobilmachung im August 1914 bei dem Landwehr-Infanterie-Regiment 74 als Unterarzt ein, um als solcher an den Kämpfen vor Antwerpen und Ypern teilzunehmen.

Göttingen, 26. II. 15.

Hermann Droop.